

# Pediatric Miyokard Korunması

## Pediatric Miyocardial Protection

Abdussemet Hazar, Mustafa Göz, Mehmet Salih Aydın, Aydemir Koçarslan

<sup>1</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>3</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı

**Yazışma adresi:** Mehmet Salih Aydın, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Tel: (0414) 3183446, E-mail: drmsalihaydin@gmail.com

**Geliş tarihi / Received:** 07.11.2013

**Kabul tarihi / Accepted:** 14.11.2013

### Özet

Miyokard korunmasında temel prensipler elektromekanik diastolik arrest, ventrikül dekompresyonu ve hipotermi'nin amacı, kansız bir ortam sağlamak ve miyokardın iskemi süresini güvenli bir şekilde uzatmaktır. Pediatric kalp cerrahisinde, erişkin kalp cerrahisinde olduğu gibi miyokardın yetersiz korunması önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Miyokard korunması cerrah, anesteziist ve perfüzyonistin birlikte uygulanan karmaşık bir işlemdir. Bu yazıda pediatric kalbin özellikleri ve onun korunması tartışıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Pediatri, miyokard, kardiopleji

### Abstract

The basic principles of the protection of myocardium with diastolic electromechanical arrest, ventricular decompression and hypothermia purpose of providing an environment bloodless and safely extend the duration of myocardial ischemia. Pediatric cardiac surgery as well as Adult cardiac surgery, inadequate protection of the myocardium is an important cause of morbidity and mortality. Myocardial protection is a complex procedure and applied with surgeon, the anesthesiologist, and perfusionist. Features of pediatric heart and its preservation are discussed in this article.

**Key Words:** Pediatri, myocardium, cardioplegia

### Giriş

Bigelow ve arkadaşları 1950 yılında deneysel olarak 20 dereceye soğutulan köpeklerin 15 dakika sirkülatuar arrest ile herhangi bir işlev bozukluğu olmadan dayanabildiğini gösterdiler. Melrose ve arkadaşları 1955 yılında potasyumdan zengin kardioplejik solüsyonu kullanımını Lancet'te yayınladılar. Bununla birlikte, Gott ve arkadaşları 1957 yılında koroner sinüsten retrograt kardiopleji vererek kardiyak arrest

sağlanabileceğini gösterdiler (1). Bu dönemlerde miyokardı korumak için; ventriküler fibrilasyon, iskemik arrest, farmakolojik arrest, hipotermi ve ventrikül dekompresyonu yöntemler olarak kullanılmıştır. Buna karşın, 1977 yılında Buckberg, elektromekanik kardiyak arrestin, normotermik miyokardda oksijen tüketimini %90 oranında azalttığını göstermesi, elektromekanik arresti, miyokardın korunmasında temel yöntemlerden biri haline getirdi. Hipotermi, ventriküler dekompresyon

ve elektromekanik arrestin birlikte kullanımı, iskemi süresince geri dönüşümsüz miyokard hasarını önlediği yaygın görüş olarak kabul edildi (2).

### TEMEL BİLGİLER VE YAKLAŞIMLAR

#### Pediyatrik Miyokard

Gelişmekte olan memeli miyokardının, erişkin miyokarda oranla zararlı etkilere karşı daha dayanıklı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (1-3). Diğer yandan bu gelişmiş tolerans farkı, vasküler rezistans, kalsiyum mobilizasyonu ve metabolizmasına bağlıdır. Matür miyokard enerji kaynağı olarak uzun zincirli yağ asitlerini kullanmasına karşın, pediyatrik miyokard enerji kaynağı olarak glukozu kullanır. Gelişmekte olan memeli miyokardının daha dirençli olduğunun gösterilmesine karşın bu durum yenidoğan kalbinin adult kalbe nazaran daha fazla global iskemiye duyarlı olmasına neden olur. Sonuçta pediyatrik kalpte hızlı bir şekilde laktat birikimi glikolizi inhibe ederek erken dönemde yüksek enerjili fosfat depolarının azalmasına neden olur. Devamlı verilen kardiopleji yenidoğan kalbinin yıkanması ile laktat birikmesini engelleyip %90 glikojen kullanmasına izin verir. Böylece; İskemik kontraktür oluşması iki kat azalırken, glukoz -6-fosfat seviyesinin birikimi ve ATP azalmasını üç kat yavaşlatır (4).

#### İskemi-Reperfüzyon Hasarı:

Reperfüzyon döneminde miyokarda gelişen iskemiye serbest oksijen radikalleri ve kalsiyum neden olur. Reperfüzyonda kalsiyum hücre içine girere bütün ATP nin tüketilip miyokardın kalıcı kasılmasına yol açar. Yeni doğanda ilk 15 gün bu durum görülmez. Kalsiyumun yokluğu daha iyi tolere edildiğinden reperfüzyonda kalsiyum hücre içine aniden girmez (5). Buna karşın, serbest oksijen radikalleri hücre zarı ve endoplazmik

retikulumdaki ödem ve vakuolizasyona neden olur. Hücre zarı bütünlüğünün bozulması sarkoplazmik retikulumun kalsiyumu uzaklaştırmasına engel olup hücrenin işlevini bozar (6). Heat şok protein kalbin korumasında belirteç olarak kabul edilirler. Heat şok proteininin artması miyokard hasarının az olduğunun bir göstergesidir (7). Glikoprotein 2b/3a reseptör inhibitörleri, dexametazon, mannitol, ibuprofen, prostoglandin E1, ürokinaz, papaverin, verapamil ve adenosinin iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığı bildirilmişler (8).

Hibernasyon: Sol ventrikül fonksiyonlarının kronik miyokard iskemisine adaptasyonu (İstirahat halinde miyokard) olarak tanımlanabilir. Reperfüzyon sonrası sol ventrikül fonksiyonları geriye döner (9-10).

Stunning: Hücresel nekroza neden olmayan iskemi-reperfüzyon sonrası meydana gelen geçici miyokardial fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır. Temelde stunned miyokarda kalsiyum iyonuna duyarlılık artmıştır. Bu esnada inotropik ajan kullanımı daha fazla hasar oluşmasına neden olur (9,11-12).

Son yıllarda, bir dizi çalışma postiskemik miyokard disfonksiyonu süperoksit anyon, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve (OH) hidroksil radikal gibi reaktif oksijen türlerinin üretimi kısmen aracılık olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, miyokardın iyileşmesine ya süperoksit dismutaz, katalaz (13-14) N, N-2-mercaptopropionylglycine (15), ve dimethylthiourea (16) tarafından oksijen metabolitleri temizlediğini veya allopurinol, Oxypurinol (17) ve desferrioksamin (18) gibi metabolitlerin bunların üretimine engel olduğu gösterilmiştir.

**Pediyatrik Miyokardın Koruması Temel olarak üç ana başlık altında toplanır.**

**1-Ventrikül dekompresyonu,**

2-Sistemik ve lokal hipotermi,

3-Ektromekanik arrest.

Yetersiz venöz drenaj, kardiopleji, pulmoner venöz akım, aort yetmezliği ve kross-klempin tam oturmaması gibi nedenler ventrikül distansiyonu ile sonuçlanabilir. Bu durum interventriküler basıncı artırdığından subendokardiyal hasara, myokardın enerji tüketiminin artmasına ve yetersiz elektromekanik arreste neden olur. Ventrikül içi basıncın yükselmemesi ve kansız bir ameliyat sahası için sol ventrikül apeksi, sağ superior pulmoner ven ve pediyatrik hastalarda sıklıkla sağ atriumu açık hastalarda transseptal yolla sol atriuma konulan ventle dekompresyon sağlanır.

Kalp ve diğer tüm organların metabolizmasını yavaşlatmak amacı ile vücudun soğutulması sistemik hipotermi olarak tanımlanır. İlk olarak 1961 Hufnagel tarafından buz kullanılarak uygulanmıştır. Sistemik hipotermi; Hafif hipotermi [37-32], orta hipotermi [32-28] derin hipotermi [28-18] ve çok derin hipotermi [ $<18$ ] santigrad derece olarak sınıflandırılır. Bununla birlikte kalbi korumak amacı ile kalp üzeri ve perikard-kalp arasına buzlu serum fizyolojik kullanımına lokal hipotermi denir. Neden olduğu komplikasyonlar nedeniyle (diyafragma paralizisi) kullanımını gittikçe azalmaktadır. Soğuma ve ısınma sırasında su ile verici kan arasındaki ısı farkı 8-10 santigrad dereceyi geçmemelidir. Core cooling'de ısı dakikada 0.5 santigrad'dan fazla düşülmemelidir (19-20). Hipotermi 10 santigrad derecenin altına düştüğünde doku injürisi ile sonuçlanabilir (21). Kalbin potasyumdan zengin, kan veya elektrolit solüsyonları ile durdurma elektromekanik arrest olarak tanımlanır. Bu amaçla kullanılan solüsyonlara kardioplejik solüsyonlar denir. Bunlar; içerik, ısı, veriliş yolu, zaman ve miktarı

gibi değişkenlere bağlıdır (Tablo 1).

Tablo 1. Pediyatrik hastalarda sıklıkla kullanılan kardioplejik değişkenler.

<i>Kardioplejik Değişkenler</i>	
<i>İçerik</i>	<i>Kristaloid</i> <i>Kan</i> <i>Kan+Kristaloid</i> <i>Zenginleştirilmiş</i>
<i>Isı</i>	<i>Soğuk</i> <i>Sıcak</i> <i>Soğuk+Sıcak</i>
<i>Verilme Yolu</i>	<i>Antegrad</i> <i>Retrograd</i> <i>Antegrad+Retrograd</i>
<i>Verilme Zamanı</i>	<i>İndüksiyon</i> <i>İdame</i> <i>Hot-shoot</i>
<i>Verilme Aralığı</i>	<i>Aralıklı (10-30 dk.)</i> <i>Devamlı</i>
<i>Verilme Miktarı</i>	<i>İndüksiyon (30 ml/kg)</i> <i>İdame (20 ml/kg)</i>

## TARTIŞMA

### Hayvan deneyleri:

Yeni doğmuş domuzların kalbinin erişkin kalbine nazaran irreversibl iskemi gelişmesine daha duyarlı olduğunu gösterilmiştir (22). Bu myokardial iskeminin yaşa bağlı olarak iskemiye toleransının değişebileceğini, yaşa bağlı myokardial enerji metabolizması gösterir. Yeni doğan kalbinin serbest yağ asitlerini erişkin döneme kadar optimal olarak kullanamamaktadır (23). Literatürde çıkarılan

raporlarda yenidoğan kalbinin daha fazla (24-25) ya da daha az etkilenen (26-27). iskemiye bağlı ya da iskeminin şiddeti, cinsi ve parametreleri ölçüldü. Bunu karşılamak için bu surede birçok yenidoğan türleri erişkine nazaran myokardial glikojen seviyesini yüksek tutup glikoliz için kapasitesini artırdığı gözlemlendi (28-29). Erişkin kalbine nazaran yenidoğan kalpte ilk 30 dakikada daha hızlı laktat birikir. Bu durum yenidoğan kalbinin anaerobik kapasitesinin erişkin kalbinden fazla olmasından kaynaklanır. Anaerobik kapasite büyüme ile azalır (27). Çok genç hayvanlar erişkinlere nazaran anoksiye çok daha iyi adapte olurlar (30). Anoksi sırasında myokardda biriken son ürünler laktat, hidrojen iyonları anaerobik glikolize engel olur. Doves ve ark. bu duruma engel olmak için devamlı kan kardioplejisi verilerek yenidoğan kalbinin anaerobik glikoliz kapasitesini artırmışlar (27). Azalmış ATP sıklıkla sarkoplazmik retikulumların kalsiyumu alma yeteneğini azaltıp, kontraktıl proteinleri aktif durumda bırakır. Buna ilave olarak anaerobik glikolizisin durması fark edilip metabolik olaylar sonucu iskemik kontraktür başlaması ile sonuçlanır (31-32). İntermittan domuz kalp modellerinde 10 dakikalık interval güvenli olarak kabul edilmiştir. Kardiopleji kesildikten ilk 10 dakika ortalama intrasellüler pH'da 0.1'lik düşme olduğu gözlemlenmiş. Fakat daha sonraki her 10 dakikalık kardiopleji kesilmesinde pH'ın stabil kaldığı görülmüştür (33). Siyanotik ve uzun kross klemp zamanı olan hastalarda soğuk kan kardioplejisi ile hoot shoot miyokardı korumada en iyi metottur. Eksojen Na<sup>+</sup>-0(ATP) kanal aktivasyonu pinacidilin kardioplejik solüsyona katılması ile neonatal rabbitlerde kardioplejik iskemiye toleransı artırır. Bu pediyatrik kalb cerrahisinde önem taşır (34).

Sildenafil iskemi reperfüzyon hasarını azaltır (35-36). Fosfodiesterase 3-5 inhibitörlerinin miyokardı koruyucu etkisi olduğu göstermişler. St Thomas solüsyonuna enoximone eklenmesi kalbin mekanik fonksiyonunu artırır (37). Potasyumlu kardiopleji transmembran iyon geçişi üzerine negaif etkisi vardır. Adenozin ile lidokain potasyum yerine konabilir (38-39-40), yada potasyum kardiopleji diazoksida ile kombine edilebilir (41-42).

### İnsan deneklerdeki çalışma

Erişkin kalp cerrahisinde kullanılan birçok kardioplejik tekniğin miyokardı iyi koruduğu gösterilmiştir (43-44). Buna karşın pediyatrik kalp cerrahisinde miyokardı koruma yöntemleri hala yetersiz olup, rölatif olarak daha fazla morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (45-46). Pediyatrik miyokardı koruma düşüncesi fonksiyon ya da metabolizma gibi tek yöne odaklanmakta böylece erişkin miyokardta kullanılan geniş koruma teknikleri tartışılmadan pediyatrik cerrahide uygulanmaktadır (45,47-48). Ancak her ne kadar gelişmekte olan pediyatrik miyokardın zararlı metabolitlere karşı erişkin miyokardına nazaran daha dayanıklı olması erişkin miyokardında kullanılan miyokard koruma yöntemleri yeterli olmamaktadır. Bunun temel nedenlerinin başında pediyatrik miyokard enerji kaynağı olarak glukozu kullanır. Diğer yanda neonatal kalbi miyokard dokusunda yüksek miktarda glikojen depolama yeteneğine sahiptir. Yağları kullanma yeteneği artıkça miyokardın glikojen seviyesi azalır. Bu pediyatrik kalbin global iskemiye daha fazla duyarlı olmasına neden olur. Sonuçta hızlı laktat birikimi glikolizi inhibe ederek yüksek enerjili fosfatların azalmasına neden olur. Tüm bunlar göz önüne alındığında pediyatrik miyokardı korumada geliştirilecek yeni tekniklerin yinede temel korunma yöntemlerini içine alacağı düşünülebilir. Bu

yöntemlerin başında günümüzde en sık kullanılanı hipotermidir. Buna karşın hipotermi'nin tüm vücut sistemleri üzerine negatif etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların sonucu sistemik ve topikal hipotermiyle beraber soğuk kardiyoplejilerin pediatrik miyokardiyal korumada temel koruma yöntemi olup olmadığını tartışmaya açmıştır. Bu tartışmada en önemli köşe taşı Durandy ve arkadaşları 2006 ve 2007 yıllarında yayınladıkları makalelerdir. Durandy pediatrik normotermik byypassı 1995'ten beri 4000 hastadan daha fazla hastada rutin olarak kullandıklarını bildirmişlerdir. Sistemik hipotermiden uzaklaşan Durandy ve arkadaşları Nisan 2001'de bir adım daha ileri giderek 2000 hastada intermittan sıcak kan kardiyoplejisini pediatrik cerrahide kullanarak bunun uygun, etkili, ve güvenli olduğunu göstermişlerdir. Sıcak kan kardiyoplejisinin hemodinamik stabilite, erken ekstübasyon ile birlikte inotropik destek kullanımını kan ihtiyacını, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresini azalttığı bildirmişlerdir. Bu yayınlar sonrasında birçok önemli pediatrik kalp cerrahisi merkezi Durandy ve ekibinin yöntemini benimseyip sıcak cerrahiyi kullanmaya başlamışlardır. Sonuçta normotermi kullanımının hipotermi kullanılmasına eşit ya da daha iyi sonuçlar elde etmişler. Bu sonuçlar aslında normotermik elektromekanik arrestte miyokardiyal enerjisinin %90 oranında korunması temeline dayanmaktadır (7, 52). Buna karşın soğuk kan kardiyoplejisi hala birçok cerrah tarafından kullanılmaktadır. Bununla birlikte literatürde kristaloid ve kan kardiyoplejisi arasında karşılaştırmalı çalışmaların sayısında da artış vardır.

Buckberg ve arkadaşlarının 1977 yılında yayınladıkları araştırma makalelerinde kardiyopleji

kullanımı ile miyokard oksijen tüketimini azatlıkları gösterildiler. Bu amaçla kullanılan hiperpotasemik kardiyoplejik solüsyonları miyokardiyal ihtiyaç duyduğu çok az substrat içerirken oksijen ihtiyacını hiç karşılamamaktadır. Ancak gerek hipotermi gerekse elektromekanik arrestle miyokardiyal enerji ihtiyacı azaltılsa'da hücre içi metabolizmanın devamı için gerekli substratın sunumu şarttır.

Kan, oksijen dağılımı ve salınımı yapan doğal bir sıvı ve tamponlama kapasitesi, osmotik basınç ve sıvı kısmı vasküler dolaşım için en ideal sıvıdır. Buckberg tarafından 1980 yılında kan kardiyoplejisi önerilmesi ile miyokardiyal daha iyi korunduğu gösterilmiştir (50). Kristaloid kardiyopleji miyokardiyal geçici kapiller geçirgenliğe sebep olup bariz bir şekilde troponin I salındığı fakat kan kardiyoplejisi kullanıldığında bu durum görülmemiştir (51). Amark ve ark. yaptıkları çalışmada kan kardiyoplejisinin miyokardiyal mekanizma ve fonksiyonunu kristaloid kardiyoplejiden daha iyi koruduğu ve by pass sonrası kardiyak indeksi %20 daha fazla olduğunu buldular (52). Guru ve arkadaşlarının yaptığı 34 vakalık meta analiz çalışmasında kan kardiyoplejisinde düşük kalb debisi sendromu insidansı ve kreatinfosfokinaz MB salınımını azaltmakta olduğunu gösterdiler (53). St Thomas I kristaloid solüsyonu ve kan kardiyoplejisini 40 vakalık ventriküler septal defekt hastasında karşılaştırdılar (54). Kristaloid kardiyopleji grubunda inotrop desteği ve süresi daha fazla gerekti. Kan kardiyopleji grubunda ortalama total troponin I ve ortalama laktat seviyesi belirgin bir şekilde düşük bulmuşlar. Ardışık yapılan miyokardiyal biopsilerde kristaloid kardiyopleji grubunda kan kardiyopleji grubuna nazaran adozintrifosfat konsantrasyonu bariz bir şekilde azaldığını gösterdiler. Mamafih hastaların küçük grubunda basit kardiyak patoloji için sonuçlar benzerdir. Kristaloid kardiyopleji grubunda

kan kardiopleji grubuna nazaran koroner sinüs kan laktat konsantrasyonu bariz bir şekilde yüksek bulmuşlar. Kan kardiopleji grubunda sol ventriküler fonksiyon ve kardiak indeks daha iyi olduğunu bulmuşlar. Sonuç olarak aynı yazarlar daha normal myokardial substrat metabolizmasının devamı için kan kardioplejisinin kristaloid kardioplejisine nazaran uygun olduğu gösterdiler (55). Imura ve ark. pediyatrik cerrahide soğuk kan kardioplejisinin stres ve myokardial hasar ile bariz bir şekilde ilişkili olduğunu gösterdiler. Reperfüzyon injürisinin ve klinik sonuçların yaş ve siyanoza bağlı olduğunu gösterdiler (3). Young ve ark. soğuk kan kardioplejisinin kristaloid kardioplejiye üstünlüğü hakkında az miktarda kanıt olmasına rağmen, son yıllarda özellikle Kuzey Amerikadaki birçok cerrah soğuk kan kardioplejisini kullanmaya başladıkları belirtilmiş (47).

Elektromekanik arrest, burada tam olarak hem elektriki hemde mekanik olarak arrest sağlanmalıdır. Normotermik devamlı sıcak kan kardioplejisi adultta 6,5 saat kross klemp zamanı ile miyokardial korumada büyük bir devrim olarak gösterdiler(56).

Aralıklı kardioplejiyi precondition'in bir çeşidi olarak düşünürsek, etkili birkaç siklustan biri olarak reperfüzyon ile precondition iskemiye alternatifidir (57), myokardial tolerans aralıklı sıcak kan kardioplejisi precondition mekanizma yolu ile pH'ın stabil kalması ile açıklanabilir. Adultlarda klinik çalışmalarda aralıklı sıcak kan kardioplejisinin intermitan soğuk kristaloid kardioplejiye karşılaştırıldığında, etkinlik, güvenlik olarak üstün olduğu gösterilmiştir (58-59).

Birçok çalışmada kardiopleji ile myokardial

koruma yaş ya da siyanotik kalp hastalığı ile ilişkisi gösterilmiş (60,62). Muhtemelen türe bağlı farklılıklar nedeni ile laboratuvar verileri sonuçlanmamış. Tek doz kardiopleji üstünlüğüne karşın ile multidoz protokolleri vurgulamak ve kardioplejik solüsyonlardaki fizyolojik ya da yüksek oranda kalsiyumun zararlı etkileri üzerinde durmaktır (60-61). Bu nedenlerden dolayı immatür kalbin matür kalbe oranla iskemiye toleransı değişiklik gösterir çocuklarda kati olarak mortalite ve morbidite yüksek olmasının nedenidir (22,63). ATP seviyesi ve myokardial strüktürün korunmasının faydalı etkileri rapor edilmiştir (64). Kan kardioplejisinin koruyucu etkisi hala tartışmalıdır. Bir deneysel bir çalışmada myokardial mikrovasküler sistem üzerine etkisi gösterilmiştir. Devamlı sıcak kan kardioplejisinin mükemmel klinik sonuçlarına rağmen aşağıdaki teknik problemlerden dolayı kullanımına direnç vardır.

Birincisi, devamlı koroner perfüzyon ameliyat sahasında kan göllenmesi ile ameliyat yapma kalitesini bozabilir.

İkincisi, antegrad kardiopleji devamlı mümkün değil(aort yetmezliği)ve spesifik kanülerin geliştirilmesinden önce koroner sinüsün kanülasyonu, etkinliği ve güvenliği hakkında bazı endişeler mevcuttu.

Üçüncüsü yüksek doz potasyum ve fazla kristaloid gerekli idi. Bu tekniğin tüm pediyatrik hastalarda uygulanmasını hayal etmek gerçekçi değildir.

Miniaturize hatlar ve az kristaloid prime kullanılması kardiopulmoner fonksiyonları iyileştirdiği gösterildi (65). Pediyatrik hastalarda yapılan birkaç çalışmada sirküle volümün azaltılması ile kan kullanımını minimize ettiği gösterilmiştir (66-67-68).

Terminal sıcak kan kardioplejisi miyokardiyal hasarı azaltır. Randomize karşılaştırmalı 103 pediyatrik hasta soğuk kristaloid kardiopleji, soğuk kan kardioplejisi

ve sıcak kan kardioplejisi ile hot shoot beraber sağ ventriküler biopsi sonrası en çok miyokardial serbest aminoasit hot shoot grubunda, en kötü kristaloid gurubunda gözlendi (62). Sıcak kan kardioplejisinin geliştirilmesinden sonra başlangıçtaki deneysel çalışmalar koroner perfüzyonun kesilmesi ve güvenli kardiopleji kesim aralığı üzerine idi (56). 20 yıl önce kan kardioplejisinin avantajına şüphe ile bakılıyordu. Günümüzde, hipotermi avantajı sorgulanmaktadır. Bu nedenle sıcak kan kardiopleji ile normotermik cerrahi günden güne deha sık kullanılmaktadır (69). 6664 koroner bypass olan hastalar ile ilgili bir çalışmada sıcak yada tepid kan kardioplejisi alan hastalar soğuk kardioplejiye nazaran erken ve geç dönem daha iyi problemsiz sorvi ile ilişkili bulunmuştur (70). Durandy ve ark. Adultta intermittan sıcak kan kardioplejinin uygun olması bizi pediyatrik cerrahi için değiştirme, benimseme ve uygulamayı teşvik edici politikalar geliştirmek gerektiğini söylemişler. Antegrad/retrograd kardiopleji erişkin ve pediyatrik cerrahide hızlı basit ve güvenli bir şekilde rutin olarak kullanılabilceğini dabst ve arkadaşları göstermişler (7). Buckberg ve ark. Pediyatrik hastalarda combine antegrad retrograd kardiopleji infüzyonu artarak güvenle kullanılmaktadır. Kombine antegrad retrograd kan kardioplejileri kompleks konjenital kalb tamirlerinde ilave miyokardial koruma ve mükemmel cerrahi sonuç verir(71).

Antegrat miyokardiyal koruma Buckerberg ve ark.yaptıkları çalışmada 255 ardışık pediyatrik hastada sağ kalbi izole etmeden güvenli bir şekilde tek kanül ile venöz dönüşü sağlayıp trans atrial yolla retrograd kanülü yerleştirip antegrad-retrograd kardiopleji vermişler. Bütün hastalar 4:1 oranında kan kristaloid kardioplejisi ile dilüe

edilir. Kardiopleji total olarak ikiye ayrılır. Yarısı antegrad yarısı retrograd verilir. Koroner sinüsün basıncı 40-45 mmHg'ı geçmemelidir Geçici pacemaker ihtiyacı %2 hastada rastlanmış 24 saat içinde normal ritme döndüğünü göstermişler. Kan kardioplejisi ile miyokardın koruması arttığı aerobik enerji metabolizmasını artırdığı, miyokardial injury veya nekrozu azatlığı tespit edilmiş (71).

Buckberg ve arkadaşları mitral kapak girişimlerinde başlangıçta antegrad devamında retrograd kardioplejiyi kullanmışlar retrograd kardiopleji verilerek antegrad kardioplejide mitral kapak ekartörünün aort kapak kompetansını bozması gibi bir sıkıntı olmadığını gösterdiler. Verilme miktarı Çocuklarda indüksiyon 30ml/kg ve diğerlerinde 20ml/kg. GD. Buckberg ve ark. Kardioplejiler içindeki potasyum oranları genellikle 20-30mEq/l civarındadır idame kardiopleji aralığını 15-20 dk arasında önerdiler. Aktivasyon olduğunda 10-30 dakika'da bir tekrarlanıp daha sık verilmesini önerdiler. Kross klemp süresinin %85-90'da kardiopleji verilmemesine rağmen sıcak kan kardiopleji kullanımında daha iyi fonksiyonel ve metabolik düzelme sağladığını gözlediler. Maksimal intervalin 15 dakikada bir, sonradan bu interval 15-30 dk arasında uzatılmasının kabul edilebileceğini gösterdiler(72).

### Zenginleştirilmiş kardioplejiler

Miyokardı korumak için bazı ilaçlar, glukoz insülin potasyum, glutamat aspartat solüsyonları, magnesium kardioplejik solüsyona eklenmesi ile bazı anestezi maddelerin miyokardı koruduğu gösterilmiştir. Magnesium, normokalsemik kardioplejide zararlı etkilere neden olamaz. Hipokalsemik kardioplejide magnesium eklenmesinin ilave faydası vardır. Kronon ve ark. 1-Hipokalsemik kardioplejik solüsyonlarda Magnesium kardioprotektif etkiyi değiştirmiyor. 2-

Özellikle önceden hipoksik stres olan neonatal kalbde normokalsemik kardioplejik solüsyon zararlıdır. 3-Normokalsemik kardioplejik solüsyona magnesium eklenmesi kalsiyumun zararlı etkisinden korur (73).

Normal kan kardioplejiye oranla soğuk kan kardioplejisine nikardipin eklenmesinin pediatrik kalb cerrahisinde miyokardı daha fazla koruduğunu göstermişler (74). Neonatal metabolik hipoksiyi azaltır. Bu etki reperfüzyon kanına aspartate ve glutamate eklenmesi ile artar (75-76). Miyokardial korumada anestezi ve ilaçlar önemli bir rol oynarlar. Anestezik ilaçlar. Hemodinamik olarak, vazodilatasyon ve vazokonstrüsyon arasındaki balansı etkilerler. Bu denge hipoplastik sol kalb sendromunda son derece önemlidir. Buna rağmen alfa blokörlerin (phenoxybenzamine) popularitesi gittikçe artmaktadır (77-78). Metilprednizolon, ketokonazol gibi antienflamatuvar maddelerin pozitif etkileri bilinmektedir (79-80).

Hipertonik-hiperonkotik solüsyonlarda kardiyak

fonksiyonları geliştirirler (81). Propofolün koruyucu etkisi miyokardial biopsi ve troponin I salınımı ile gösterilmiştir (82). Primacor b çalışmasında fosfodiesterase III inhibitörünün by passtan ayırmadan önce verilmesi düşük kardiyak autputu dramatik bir şekilde azalttığı kanıtlanmıştır (83). Lökositleri tutarak lökositlerden salınan serbest oksijen radikalleri'nin salınmasını azaltırlar. Kardiopleji verilirken lökosit filtresi kullanılması şiddetli sol ventrikül yetmezliği olan pediatrik hastalarda lökositte bağlı iskemi Reperfüzyon hasarını azaltır (84).GİK, iskemi sırasında miyokardial performansı arttırmış ve KABG yapılan anstabil anjinalı hastalarda daha hızlı iyileşme sağlamıştır (85).

Sonuç olarak, immatür miyokardın korunması ile ilgili birçok anlamda tatmin edici iyi sonuçlar alınmasına rağmen bu konuda bir fikir birliği halen sağlanamamıştır. Bundan dolayı daha geniş çalışmalarla pediatrik pediatrik kardioplejik solüsyonların içerikleri konusunda ortak bir noktada buluşulabileceği kanaatindeyiz.

*Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)*

### Kaynaklar

- 1) Hammon JW. Myocardial protection in the immature heart. *Ann Thorac Surg.* 1995;60: 839-42.
- 2) Murphy CE, Salter DR, Morris JJ, et al. Age-related differences in adenine nucleotide metabolism during in vivo global ischemia. *Surg Forum.* 1986;37:288-90.
- 3) Imura H, Caputo M, Parry A, Pawade A, Angelini GD, Suleiman MS. Age-Dependent and Hypoxia-Related Differences in Myocardial Protection During Pediatric Open Heart Surgery. *Circulation.* 2001;103:1551-6.
- 4) Wittnich C, Belanger MP, Bandali KS. Newborn hearts are at greater 'metabolic risk' during global ischemia - advantages of continuous coronary washout. *Can J Cardiol* 2007;23(3):195-200.
- 5) Buckberg GD. Studies of hypoxic/roxygenasyon injury; Lincage between cardiac function and oxidant damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1164-70.
- 6) Allen BS, Rahman SK, Ilbawi M, Feinberg H, Bolling KS, Kronon M. The detrimental effects of cardiopulmoner bypass in cyanotic in cyanotic infants: preventing the reoxygenasyon injury. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1381-8
- 7) Durandy Y. Pediatric myocardial protection. *Curr Opin Cardiol.* 2008 Mar;23(2):85-90.
- 8) Rezkalla SH, Kloner RA. No-Reflow phenomenon. *Circulation* 2002;105:656-62.
- 9) Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J. Clin. Invest.* 1975;

56:978-85.

- 10) Kloner RA, Ellis SG, Lange R, Braunwald E. Studies of experimental coronary artery reperfusion: effectson infarct size, myocardial function, biochemistry, ultrastructure and microvascular damage. *Circulation.* 1983; 68(Suppl. I):8-15.
- 11) Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation.* 1982; 66:1146-9.
- 12) Reimer KA, Hill ML, Jennings RB. Prolonged depletion of theadenine nucleotide pool due to delayed resynthesis of adenine nucleotides following reversible myocardial ischemic injury in dogs. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1981;13:229-39.
- 13) Myers ML, Bolli R, Lekich RF, Hartley CJ, Roberts R. Enhancement of recovery of myocardial function by oxygen free-radical scavengers after reversible regional ischemia. *Circulation.* 1985; 72:915-21.
- 14) Przyklenk K, Kloner RA. Superoxide dismutase plus catalase improve contractile function inthecaninemodelofthe "stunned" myocardium. *Circ. Res.* 1986; 58:148-56.
- 15) Myers ML, Bolli R, Lekich RF, Hartley CJ, Roberts R. N-2-mercaptopropionylglycine improves recovery of myocardial function after reversible regional ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1982; 8:1161-8.
- 16) Bolli R, Zhu WX, Hartley CJ, Michael LH, Repine J, Hess MI and et al. Dimethylthiourea attenuates dysfunction in the postischemic "stunned" myocardium. *Circulation.* 1987;76:458-68.

- 17) Puett DW, Forman MB, Cates CU, Wilson BH, Hande KR, Friesinger GC and et al. 1987. Oxyipurinol limits.
- 18) Bolli R, Patel BS, Zhu WX, O'Neill PG, Charlat ML, Roberts R. The iron chelator desferrioxamine attenuates postischemic ventricular dysfunction. *Am. J. Physiol.* 1987;253:1372- 80.
- 19) Kern FH, Ungerlied RM, Raves JG, et al. The effect of altering pump flow rate on cerebral blood flow and metabolism in neonates, infants and children. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1366-1372
- 20) Kern FH, Greeley WJ. Monitoring of nasopharyngeal and rectal temperatures is not an adequate guide of brain cooling before deep hypothermic circulatory arrest. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994;8:363-365.
- 21) Bjork J VO, Hultquist G. Brain damage in children after deep hypothermia. *Thorax* 1960;15:284
- 22) Wittnich C, Peniston C, Ianuzzo D, Abel JG, Salerno TA. Relative vulnerability of neonatal and adult hearts to ischemic injury. *Circulation* 1987;76(1):56-60.
- 23) Fisher DJ. Oxygenation and metabolism in the developing heart. *Semin Perinatol* 1984;8:217-25.
- 24) Allen BS, Barth MJ, Ilbawi MN. Pediatric myocardial protection: An overview. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:56-72.
- 25) Parrish MD, Payne A, Fixler DE. Global myocardial ischemia in the newborn, juvenile, and adult isolated isovolumic rabbit heart. Agerelated differences in systolic function, diastolic stiffness, coronary resistance, myocardial oxygen consumption, and extracellular pH. *Circ Res* 1987;61:609-15



- 26) Wells RJ, Friedman WF, Sobel BE. Increased oxidative metabolism in the fetal and newborn lamb heart. *Am J Physiol* 1972;222:1488-93.
- 27) Dawes GS, Mott JC, Shelley HJ. The importance of cardiac glycogen for the maintenance of life in foetal lambs and newborn animals during anoxia. *J Physiol* 1959;146:516-38.
- 28) Magovern JA, Pae WE Jr, Miller CA, Waldhausen JA. The mature and immature heart: Response to normothermic ischemia. *J Surg Res* 1989;46:366-9.
- 29) Yano Y, Braimbridge MV, Hearse DJ. Protection of the pediatric myocardium. Differential susceptibility to ischemic injury of the neonatal rat heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:887-96.
- 30) Ascuitto RJ, Ross-Ascuitto NT. Substrate metabolism in the developing heart. *Semin Perinatol* 1996;20:542-63.
- 31) Kingsley PB, Sako EY, Yang MQ, et al. Ischemic contracture begins when anaerobic glycolysis stops: A 31P-MNR study of isolated rat hearts. *Am J Physiol* 1991;261:469-78.
- 32) Vanoverschelde JL, Janier MF, Bakke JE, Marshall DR, Bergmann SR. Rate of glycolysis during ischemia determines extent of ischemic injury and functional recovery after reperfusion. *Am J Physiol* 1994;267:1785-94.
- 33) Tian G, Shen J, Su S, et al. Assessment of retrograde cardioplegia with magnetic resonance imaging and localized 31P spectroscopy in isolated pig hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114:109-16.
- 34) Feng J, Li H, Rosenkranz ER. Pinacidil pretreatment extends ischemia tolerance of neonatal rabbit hearts. *J Surg Res* 2000;90(2):131-7.
- 35) Bremer YA, Salloum F, Ockaili R, et al. Sildenafil citrate (Viagra) induces cardioprotective effects after ischemia/reperfusion injury in infant rabbits. *Pediatr Res* 2005; 57:22-7.
- 36) Raja SG. Cardioprotection with sildenafil: implications for clinical practice. *Curr Med Chem* 2006; 13:3155-64.
- 37) Köksal C, Süzer O, Bozkurt AK, Köseoğlu S. Comparison of enoximone, amrinone or levosimendan enriched St Thomas' hospital cardioplegic solutions used for myocardial preservation in isolated guinea pig hearts. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2002; 45:93-7.
- 38) Yamaguchi S, Watanabe G, Tomita S, Tabata S. Lidocaine-magnesium blood cardioplegia was equivalent to potassium blood cardioplegia in left ventricular function of canine heart. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2007; 6:172-6.
- 39) Jakobsen O, Muller S, Aarsaether E, et al. Adenosine instead of supranormal potassium in cardioplegic solution improves cardioprotection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:493-500.
- 40) Sloots KL, Vinten-Johansen J, Dobson GP. Warm nondepolarizing adenosine and lidocaine cardioplegia: continuous versus intermittent delivery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133:1171-8.
- 41) Mizunati S, Al-Dadah AS, Bloch JB, et al. Hyperkalemic cardioplegia-induced myocyte swelling and contractile dysfunction: prevention by diazoxide. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:154-9.
- 42) Al-Dadah AS, Voeller RK, Schuessler RB, et al. Maintenance of myocyte volume homeostasis during stress by diazoxide is cardioprotective. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:857-62.
- 43) Buckberg GD. Update on current techniques of myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1995;60:805-14.
- 44) Caputo M, Ascione R, Angelini GD, et al. The end of the cold era: from intermittent cold to intermittent warm blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:467-75.
- 45) Bull C, Cooper J, Stark J. Cardioplegic protection of the child's heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:287-93.
- 46) Chaturvedi RR, Lincoln C, Gothard JW, et al. Left ventricular dysfunction after repair of simple congenital heart defects in infants and children: quantitation with the use of conductance catheter immediately after bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:77-83.
- 47) Young JN, Choy IO, Silva NK, et al. Antegrade cold blood cardioplegia is not demonstrably advantageous over cold crystalloid cardioplegia in surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:1002-9.
- 48) Lofland GK, Abd-Elfattah AS, Wyse R, et al. Myocardial adenosine nucleotide metabolism in pediatric patients during hypothermic cardioplegic arrest and normothermic ischemia. *Ann Thorac Surg* 1989;47:663-8.
- 49) Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, et al. Studies on the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73:87-94.
- 50) Buckberg GD. A proposed 'solution' to the cardioplegic controversy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77:803-15.
- 51) Mubarak AC, Philip RB, Stephen PD, et al. Erythrocyte-containing versus crystalloid cardioplegia in the rat: effects on myocardial capillaries. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:890-8.
- 52) Amarak K, Berggren H, Björk K, Ekroth A, Ekroth R, Nilsson K, Sunnegårdh J. Blood cardioplegia provides superior protection in infant cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80(3):989-94.
- 53) Guru V, Omura J, Alghamdi AA, et al. Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114 (1 Suppl):1331-8.
- 54) Caputo M, Modi P, Imura H, et al. Cold blood versus cold crystalloid cardioplegia for repair of ventricular septal defects in pediatric heart surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:530-5.
- 55) Amarak K, Berggren H, Björk K, et al. Myocardial metabolism is better preserved after blood cardioplegia in infants. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:172-8.
- 56) Lichtenstein SV, El dalati H, Panos A, Slutsky AS. Long cross-clamp times with warm heart surgery. *Lancet* 1989; 1:1443.
- 57) Li GC, Vasquez JA, Gallagher KP, Luchesi BR. Myocardial protection with preconditioning. *Circulation* 1990; 82:609-19.
- 58) Mezzetti A, Calafiore AM, Lapenna D, et al. Intermittent antegrade warm cardioplegia reduces oxidative stress and improves metabolism of the ischemic reperfused human myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:787-95.
- 59) Jacquet LM, Noirhomme PH, Van Dyck MJ, et al. Randomized trial of intermittent antegrade warm blood versus cold crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:471-7.
- 60) Doenst T, Schlensak C, Beyersdorff F. Cardioplegia in pediatric surgery: Do we believe in Magic? *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1668-77.
- 61) Kohman LJ, Veit LJ. Single dose versus multidose cardioplegia in neonatal hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1512-8.
- 62) Modi P, Suleiman SM, Reeves BC, et al. Changes in myocardial free amino acids during pediatric cardiac surgery: a randomised controlled trial of three cardioplegic techniques. *Eur J Cardiovasc Surg* 2006; 30: 41-8.
- 63) Najm HK, Wallen WJ, Belanger MP, et al. Does the degree of cyanosis affect myocardial adenosine triphosphate levels and function in children undergoing surgical procedures for congenital heart disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:515-24.
- 64) Catinella FP, Cunningham JN Jr, Spencer FC. Myocardial protection during prolonged aortic cross-clamping. Comparison of blood and crystalloid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88:411-23.
- 65) Karamlou T, Hickey E, Silliman CC, et al. Reducing risk in infant cardiopulmonary bypass: the use of a miniaturized circuit and a crystalloid prime improves cardiopulmonary function and increases cerebral blood flow. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2005; 3-11.
- 66) Golab HD, Takkenberg JMM, van Gerner-Weelink GL, et al. Effects of cardiopulmonary bypass circuit reduction and residual volume salvage on allogeneic transfusion requirements in infants undergoing cardiac surgery. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2007; 6:335-9.
- 67) Miyaji K, Kohira S, Miyamoto T, et al. Pediatric cardiac surgery without homologous blood transfusion, using a miniaturized bypass system in infants with lower body weight. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:284-9.
- 68) Durandy Y. Usefulness of low prime perfusion pediatric circuit in decreasing blood transfusion. *ASAIO J* 2007; 53:659-61.
- 69) Schirmer U. Hypothermia in cardiac surgery. *Anaesthesist* 2007; 56:930-5.
- 70) Mallidi HR, Sever J, Tamariz M, et al. The short-term and long term effects of warm or tepid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:711-20.
- 71) Buckberg GD, Drinkwater DC, Laks H.A new technique for delivering antegrade/retrograde blood cardioplegia without right heart isolation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4(3):163-7.
- 72) Minatoya K, Okabayashi H, Shimada I, et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia for CABG: extended interval of cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:74-6.
- 73) Kronon M, Bolling KS, Allen BS, Rahman S, Wang T, Halldorsson A, Feinberg H. J The relationship between calcium and magnesium in pediatric myocardial protection. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114(6):1010-9.
- 74) Mori F, Miyamoto M, Tsuboi H, Noda H, Esato K. Clinical trial of nicardipine cardioplegia in pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1990; 49(3):413-7:417-8.
- 75) Abdel-Rahman U, Kleine P, Seitz U, Moritz A. Biventricular pacing for successful weaning from extracorporeal circulation in an infant with complex tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2002; 23:553-4.
- 76) Zimmerman FJ, Starr JP, Koenig PR, et al. Acute hemodynamic benefit of multisite ventricular pacing after congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1775-80.
- 77) Guzzetta NA. Phenoxybenzamine in the treatment of hypoplastic left heart syndrome: a core review. *Anesth Analg* 2007; 105:312-5.
- 78) De Oliveira NC, Ashburn DA, Khalid F, et al. Prevention of early sudden circulatory collapse after the Norwood operation. *Circulation* 2004; 110:33-8.
- 79) Hassantash SA, Omrani GR, Givtaj N, Afrakhteh M. Pharmacological prevention of the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007; 15:218-24.
- 80) Liakopoulos OJ, Scmitto JD, Kazmaier S, et al. Cardiopulmonary and systemic effects of methylprednisolone in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:110-9.
- 81) Schroth M, Plank C, Meissner U, et al. Hypertonic-hyperoncotic solutions improve cardiac function in children after open-heart surgery. *Pediatrics* 2006; 118:776-84.
- 82) Lim KH, Halestrap AP, Angelini GD, Suleiman MS. Propofol is cardioprotective in a clinically relevant model of normothermic blood cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass. *Exp Biol Med* 2005; 230: 413-20.
- 83) Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation* 2003; 107: 996-1002.
- 84) Hayashi Y, Sawa Y, Nishimura M, Ichikawa H, Kagisaki K, Ohtake S, Matsuda H. Clinical evaluation of leukocyte-depleted blood cardioplegia for pediatric open heart operation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(6):1914-9.
- 85) Lazar HL. Enhanced Preservation of Acutely Ischemic Myocardium and Improved Clinical Outcomes Using Glucose-Insulin-Potassium (GIK) Solutions. *Am. J. Cardiol* 1997; 80(3): 90-3.